Aus der II. Medizinischen-Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf
(Direktor: Prof. Dr. Jores)

Über die normale Leukocytenzahl bei poliklinischer Untersuchung

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von
Wolf-Dietrich Luhmann
aus Stettin

Hamburg 1961

Aus der II. Medizinischen-Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf
(Direktor: Prof. Dr. Jores)

Über die normale Leukocytenzahl bei poliklinischer Untersuchung

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von
Wolf-Dietrich Luhmann
aus Stettin

Hamburg 1961

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

am: 13. 12. 1961

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Dekan: Professor Dr. Malorny

Referent: Prof. Dr. Menzel

Korreferent: Prof. Dr. Jores

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

ÜBER DIE NORMALE LEUKOCYTENZAHL BEI POLIKLINISCHER UNTERSUCHUNG

Die für Ruhe-Nüchternbedingungen geltende Leukocytennorm wird recht unterschiedlich angegeben. Einige Beispiele mögen das verdeutlichen.

5 - 6000 GARREY, BUTLER (1)
5 - 6000 ARNETH (2)
5 600 Mittelwert BRYAN, CHASTAIN and GARREY (3)
5 500 Mittelwert K. WACHHOLDER und A. BECKMANN (4)
6 - 8 000 NAEGELI (5)
6 - 8 000 SCHILLING (5)
6 - 8 000 GRAWITZ (5)
6 - 8 000 PAPPENHEIM (5)
9300 Mittelwert LÄMPE und SAUPE (6)
7 400 Mittelwert SPIETHOFF (7)
um 10 000 KLIENEBERGER (8)
6 - 10 000 von BOROS (9)
5 - 10000 HEILMEYER (5)
5 - 10 000 KRACKE (5)

Dieser Schwankungsbereich wird noch dadurch ausgedehnt, daß nach von BOROS (9) die Fehlerbreite der Leukocytenzählung bei einwandfreier Technik ± 14 % beträgt und somit nur Abweichungen über ± 1 000 berücksichtigt werden können.

Die neuesten Untersuchungen zu dieser Frage (K. WACHHOLDER und Axel BECKMANN (1949)) (4) erscheinen mir besonders deshalb bemerkenswert, weil hier unter Einhaltung strenger Ruhe-Nüchternbedingungen und unter Sicherung aller Ergebnisse nach den Gesetzen der Statistik Ergebnisse gefunden wurden, die erheb-

lich von dem heute geltenden Gesamtleukocytenmittelwert um 7 000 abweichen.
Nach diesen Untersuchungen beträgt die Gesamtleukocytenzahl im Durchschnitt 5 500 pro cmm mit einer nach den Gesetzen der Statistik berechneten mittleren individuellen Abweichung von ± 1 000 . Danach sind 3 500 - 7 500 Zellen pro cmm als der Normbereich für die Ruhe-Nüchternzahl an Leukocyten gesunder Erwachsener anzusetzen.
Mittelwerte von 7 000 sind auch nach DIEKE (10) als überholt zu betrachten. Nach seinen Untersuchungen ist der Gesamtleukocytenmittelwert von 1930 - 1940 von 7 158 auf 5 755 gesunken.

Da K. WACHHOLDER die ermittelten niedrigen Gesamtleukocytenwerte eventuell auf die schlechten Ernährungsbedingungen in der heutigen Ostzone zurückführt, haben wir ebenfalls diesbezügliche Untersuchungen an 620 Männern und Frauen im Alter von 10 bis 80 Jahren durchgeführt.

Die Patienten für unsere Untersuchungen stammen aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Hamburg.
Wir haben nach Anamnese, Befund und Diagnose der Krankenkarte die Patienten herausgesucht, die nach dem Ergebnis der poliklinischen Untersuchung organisch keinen Grund zur Leukocytose hatten.
Daß es Verdauungsleukocytosen und Kälteleukocytosen gibt und daß während der Schwangerschaft die Leukocytenzahl erheblich steigen kann (bis 15 000 nach von BOROS (9)), ist seit langem bekannt genauso wie die Leukocytosen nach Blutverlusten und akuten Hämolysen (posthämorrhagische Leukocytosen), bei Polycythämia vera und bei Infarktbildungen 2 bis 3 Tage nach Auftreten des Infarktes (z.B. in Hirn, Lunge und Herz). Als Begleitsymptom bei den meisten Infektionskrankheiten (ausgenommen Typhus, Masern u.a.) und bei bösartigen Prozessen - bei Carcinomen Werte von 25 bis 30 000 Zellen pro cmm - stellen die Leukocytosen ein wichtiges Diagnostikum dar.

Weiter wurden alle Patienten ausgeschlossen, deren Blutsenkungsgeschwindigkeit in der ersten Stunde über 10 lag. Dadurch hoffen wir die Patienten mit latenten Infekten und evtl. bösartigen Prozessen ausgeschieden zu haben.
Nach heutigen Erkenntnissen ist die BSG relativ beständig und nicht in gleichem Maße wie die Leukocytenzahl, der Blutdruck und die Temperatur von seelisch bedingten Einflüssen abhängig.
Mit ziemlicher Sicherheit sind bei den von uns ausgesuchten Patienten tageszeitlich bedingte und von den Mahlzeiten abhängige Leukocytenschwankungen zumindest dadurch einheitlich erfaßt, daß die Blutentnahme bei allen Patienten zu gleicher Zeit, und zwar vormittags unter Ruhe-Nüchternbedingungen erfolgte.
Die relativ ausgeglichene Altersverteilung bietet für mathematisch-statistische Untersuchungen günstige Voraussetzungen.
Möglicherweise jahreszeitlich bedingte Schwankungen haben wir nicht berücksichtigt, da nach den Untersuchungen von K. WACHHOLDER und Axel BECKMANN (1949) (4) die Mittelwerte aus Sommer- und Winterwerten auffallend gleich sind.
Bei allen unseren Untersuchungen sind mathematisch-statistische Grundsätze berücksichtigt.

Die Leukocytenzählung wurde von einer geübten med.-techn.-Assistentin in typischer Weise in der Zählkammer nach Neubauer vorgenommen. Zunächst wurde der Gesamtleukocytenmittelwert errechnet. Er beträgt 7 413 pro cmm . Er weicht erheblich von dem von K. WACHHOLDER (5 500) (4) und DIEKE (10) (5 755) angegebenen Werten ab und liegt im Bereich der in den Lehrbüchern (5) angegebenen. Der Unterschied dieser Gesamtleukocytenmittelwerte ist, wie die nachfolgende Aufstellung zeigt, statistisch signifikant mit Sicherheitswahrscheinlichkeit von mehr als 99,9 %, selbst wenn die Mittelwerte abgerundet sind.

$$Q = \frac{\bar{x} - \bar{y}\sqrt{n_x\, n_y} \cdot \sqrt{n_x + n_y - 2}}{\sqrt{(n_x - 1) \cdot s_x^2 + (n_y - 1)\, s_y^2}\sqrt{n_x + n_y}}$$

$\bar{x}$ = 7413 (Gesamtleukocytenmittelwert unserer Patienten)
$\bar{y}$ = 5500 (Gesamtleukocytenmittelwert WACHHOLDER)
n_x = 620 (Anzahl unserer Patienten)
n_y = 150 (Anzahl der Patienten WACHHOLDER)
$n_x n_y$ = 93 000
$n_x + n_y$ = 770
$n_x + n_y - 2$ = 768

$$Q = \frac{1913 \cdot \sqrt{71\ 424\ 000}}{\sqrt{2\ 290\ 195\ 000\ 000}} = 10{,}7$$

Auffallend ist die große Streuung bei unseren Patienten. Während die mittlere individuelle Abweichung bei den von K. WACHHOLDER untersuchten Fällen ± 1 000 beträgt, erreicht sie bei uns den Wert ± 2 136 :

s = Streuungswert
y = Leukocytenzahl
n = Anzahl der Fälle

$$s = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^{n} (y_i - \bar{y})^2}$$

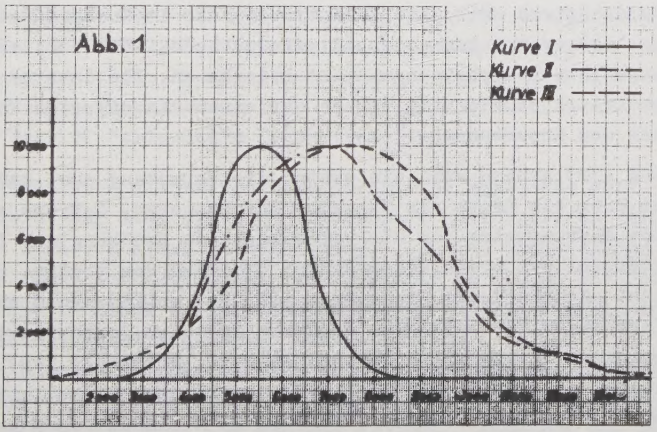
$$s = \sqrt{\frac{2825\ 279\ 000}{619}}\ ; \qquad s = 2136$$

Die Ergebnisse wurden zeichnerisch mit den von K. WACHHOLDER an 150 Patienten ermittelten verglichen. (Abb. 1)

Berechnung der Werte für die Kurve der tatsächlichen Verteilung für die von uns untersuchten Fälle

126 = 10 000

Klasse	Anzahl der Fälle innerhalb der Klassen	in %
3 500 - 4 500	29	2 301,6
4 500 - 5 500	86	6 825,4
5 500 - 6 500	115	8 912,7
6 500 - 7 500	126	10 000
7 500 - 8 500	98	7 777,8
8 500 - 9 500	75	5 952,4
9 500 - 10 500	44	3 492,1
10 500 - 11 500	20	1 587,3
11 500 - 12 500	14	1 111,1
12 500 - 13 500	5	390,5
13 500 - 14 500	3	238,1
14 500 - 15 500	3	238,1
über 15 500	2	158,7



I. gibt die geschätzte Kurve der Normalverteilung für die von K. WACHHOLDER untersuchten Fälle an.
II. stellt die Kurve der tatsächlichen Verteilung für die von uns untersuchten Fälle dar.
III. gibt die geschätzte Kurve der Normalverteilung für die von uns untersuchten Fälle an.

Durch unsere Untersuchungen konnten wir die Ergebnisse von K. WACHHOLDER und DIEKE nicht bestätigen, daß der Gesamtleukocytenmittelwert heute etwa mit 5 500 pro cmm angegeben werden müsse und daß die in den Lehrbüchern (5) angegebenen Werte von 6 - 8 000 als Norm zu hoch angegeben seien.

Die Tatsache, daß das von K. WACHHOLDER verwendete Patientengut in wesentlich anderer Verfassung als das unserige war, ließ uns weitere Untersuchungen anstellen. Ein Unterschied liegt in der verschiedenen Ernährung, die WACHHOLDER für seine Fälle als ursächlich für den relativ niedrigen Wert annimmt.

VIRCHOW (12) teilte die Leukocytosen in entzündlich bedingte, physiologische und leukämische ein. Heute teilt man die Leukocytosen besser in physiologische und pathologische ein. Physiologisch wäre jene Leukocytose, die im Zusammenhang mit den Lebensvorgängen entsteht; die pathologische schließt sich an gewisse Krankheiten und Infektionen an. Die letztere ist gewöhnlich stärker und beruht auf einer gesteigerten Tätigkeit des Knochenmarks.

HOFF (12) sprach wohl als erster die Vermutung aus, und sie hat sich bis heute als Tatsache durchgesetzt, daß das vegetative Nervensystem für die vorübergehende Erhöhung der Leukocytenzahl bei organisch gesunden Menschen von großer, wenn nicht entscheidender Bedeutung ist. Man sollte nicht nur von einer vegetativ bedingten Erhöhung sprechen, sondern vielmehr von einer biologischen Leukocytenkurve. PICHINGER (12) vergleicht sie mit dem SELYE schen Anpassungssyndrom: Initialer Abfall der Gesamtleukocytenzahl um 25 % binnen einer halben

Stunde, Wiederanstieg in der ersten Stunde, nachfolgende Leukocytose bis zu 50 % über den Ausgangswert und Rückkehr zur Norm innerhalb 24 Stunden. Als Ursache für die anfängliche Leukopenie nimmt A. PICHINGER eine akute Ansammlung großer Mengen von Blutzellen in den Kapillaren der Lunge, Leber und Milz an.
Für die sich anschließende Leukocytose gibt es mehrere Erklärungsmöglichkeiten. Erstens kann sie eine Verteilungsleukocytose sein (nach von BOROS) (9). Sie wäre dann ein Ausdruck für die Rückkehr der Leukocyten in den peripheren Kreislauf. Ob wirklich ein Antagonismus zwischen Körperoberfläche und Splanchnikussystem besteht, wonach eine Hyperämie des Splanchnikusgebietes eine Leukopenie des peripheren Kreislaufs zur Folge hätte und umgekehrt, ist noch keineswegs bewiesen. Dagegen sprechen vor allem die Untersuchungen von K. WACHHOLDER (11) über Verdauungsleukocytosen. Danach sind die Leukocytosen wie auch die Leukopenien nicht von entsprechenden Schwankungen der Zahl der Erythrocyten begleitet. Dies und die starke Linksverschiebung in den prozentualen Anteilen des weißen Blutbildes ist für WACHHOLDER ein Beweis dafür, daß es sich bei der Verdauungsleukocytose nicht um einfache Verteilungs- oder Konzentrationsänderung der Blutkörperchen handelt. WACHHOLDER führt die Leukocytosen in der Hauptsache auf intermediäre Stoffwechselvorgänge zurück, die sich an die Verdauung und Resorption anschließen. Er führt deshalb den Begriff "alimentäre Leukocytose" ein.

Zweitens kann die Leukocytose durch eine merkliche Mobilisation der Leukocyten im Knochenmark hervorgerufen werden. Hier wird vor allem berücksichtigt, daß das überwiegende Kontingent der Leukocyten extravasculär zu finden ist und daß die im Blute zirkulierenden Zellen nur einen minimalen Bruchteil davon ausmachen. (GRABNER) (12)
Nach BESSIS (12) werden beim gesunden Erwachsenen täglich ungefähr 15 Milliarden Leukocyten an das periphere Blut abgegeben, somit also pro Sekunde 120 000 . CRADDOCK und Mitarbeiter schätzen, daß die Reserve etwa 100 mal größer ist

als die Masse der in der Peripherie zirkulierenden Granulocyten.

Nach GRABNER (12) erscheint ein Reservoir unbedingt notwendig, um die phantastisch rasche Mobilisierung von Milliarden von Zellen innerhalb weniger Stunden zu gewährleisten. Beim Blutvolumen des Menschen von 5×10^3 ccm und einer normalen Granulocytendichte von 5×10^6 cm^{-3} bedeutet eine Steigerung des Leukocytenniveaus bei akuten Infektionen auf nur $15 \times 10^6 cm^{-3}$ eine Ausschwemmung von 5×10^{10} Leukocyten. Es ist klar, daß dieses Niveau durch erhöhte Produktion leicht aufrecht erhalten werden kann. Es ist aber unwahrscheinlich, daß sich diese Produktion innerhalb von Stunden so vergrößern könnte, Für ein ausgedehntes Knochenmarksreservoir sprechen auch die CRADDOCK schen (12) Versuche: Es gelang bei Hunden das Blut von den Leukocyten zu befreien und wieder in den Organismus zurückzubringen. Innerhalb von 3 Stunden nach dieser Prozedur war der Ausgangswert der Leukocyten wieder hergestellt. Im Laufe der nächsten 24 Stunden stieg der Leukocytenspiegel auf das Doppelte und Dreifache des ursprünglichen Wertes. Da bei diesen Versuchen die Produktion im Knochenmark durch Röntgenbestrahlung unterdrückt wurde, ist ein riesiges Knochenmarksreservoir nach CRADDOCK wahrscheinlich.

Neben dem Knochenmark können natürlich auch andere stagnierende Gefäßgebiete, z.B. Lungengefäße, ein Reservoir darstellen.

Diese Schwankungen in der Zahl der Leukocyten sind jedenfalls nicht als spezifisches, für einen Reiz oder Zustand charakteristisches Geschehen anzusehen, sondern sind nur ein Teilglied in einem viel umfassenderen vegetativen Geschehen. Man kann sagen, daß jeder effektive Reiz zu einer Beeinflussung des gesamten Vegetativums führt, in dessen Rahmen auch das Blutbild verändert wird. HOFF (12) spricht von der Fähigkeit einer vegetativen Gesamtumschaltung des Organismus, die an und für sich für die Überwindung von Infektionen ausgebildet ist, aber auch ohne für diesen Zweck verwertbar zu sein, oft ausgelöst wird. Dieser unspezifische Abwehrvorgang ist nach HOFF

eine zweiphasige Reaktion:
1. Sympathicotone Phase,
2. parasympathicotone Phase.

Diese vegetative Gesamtumschaltung wird von zentral-nervösen Einrichtungen des Zwischenhirns gesteuert und läuft unter Mitwirkung des Vagus und des Sympathicus ab. Dadurch kommt es zur Steigerung der unspezifischen Resistenz.

Auf das gesamte System der vegetativen Regulationen vermögen auch Einflüsse des Großhirns und seelische Vorgänge, wie Sorge, Schreck, Kummer und Angst, über die vegetativen Zentren einzuwirken. Abfall, Anstieg und Rückgang der Leukocytenzahl zum Ausgangswert kann bei Tieren schon durch bloße Einwirkung auf die Stimmungslage, ohne daß ein bestimmter Reiz gesetzt wird, erreicht werden. Diese Meinungen bekräftigen auch die Untersuchungsergebnisse von K. WACHHOLDER (13). Dort wird bewiesen, daß das weiße Blutbild durch seelische Alteration beeinflußt wird. Es wird nachgewiesen, daß unter der akuten Aufregung des Examens die Gesamtleukocytenzahl steigt. Die Verschiebung geht bei sehr aufgeregten Menschen bis zu Werten, welche bisher für pathognomisch gehalten wurden. Auch hier wird das vegetative Nervensystem vor allem für die Verschiebung verantwortlich gemacht. Gleichzeitig wird die Möglichkeit der Beeinflussung über das endokrine System ventiliert.
Es kann also als durchaus herrschende Meinung angesehen werden, daß das weiße Blutbild durch seelische Belastungen vorübergehend im Sinne einer Leukocytenvermehrung verschoben werden kann. Wenn wir unser Patientengut mit dem von K. WACHHOLDER vergleichen, ist ein erheblicher Unterschied festzustellen. Die von K. WACHHOLDER untersuchten Personen waren zum größten Teil kerngesunde Studenten und Menschen, die wußten, daß die Blutentnahme nicht zur Prüfung ihres Gesundheitszustandes, sondern nur für wissenschaftliche Zwecke verwendet werden sollte. Bei den von uns untersuchten Patienten verhält es sich anders. Es waren sich krankfühlende Menschen. Wenn sie organisch auch keinen Grund zur Leukocytenvermehrung hatten,

so werden sie doch mit einer gewissen Unruhe und Aufregung den umfangreichen Untersuchungen entgegengesehen haben, und nach dem oben Gesagten wird sich die seelische Belastung, die Angst und Aufregung im Blutbild gespiegelt haben. Die in unseren Untersuchungen ermittelten Leukocytenmittelwerte können nach unserer Ansicht seelische, durch das ungewohnte Krankenhausmilieu ausgelöste Leukocytosen sein, während die von K. WACHHOLDER ermittelten Werte für seelisch ausgeglichene Personen als Norm angesehen werden können.
Aufschlußreich werden die Untersuchungsergebnisse von HENTSCHEL sein, der Paralleluntersuchungen zu den meinigen bei stationär aufgenommenen Patienten anstellt.
Unsere Patienten zeigten meist noch keine lebensbedrohlichen Krankheitsbilder. Wenn sie auch mit Unruhe den umfangreichen Untersuchungen entgegensahen, hatten sie doch in den meisten Fällen die beruhigende Gewißheit, nach einigen Stunden wieder zu Hause zu sein. In wie starkem Maße der Streßmechanismus bei einem einfachen Krankenhausbesuch zur Geltung kommt, ist schwierig zu entscheiden. Anders ist es bei stationär aufgenommenen Patienten. Das Einleben in die neue Umwelt wird hier das entscheidende Moment für das Vegetativum darstellen. Der Streßmechnismus muß stärker ausgeprägt sein, d.h. die Leukocytennorm müßte bei diesen stationären Patienten höher liegen, wenn unsere Annahme zu Recht bestehen soll.
Dieser Arbeit vorangegangen waren zwei Arbeiten (LEWIN, VASILLIERE), die sich mit der nicht krankhaft bedingten Blutdruck- und Temperatursteigerung am ersten Krankenhaustag befassen. In beiden Fällen wurde festgestellt, daß mit steigendem Lebensalter die reaktive, nicht als krankheitsbedingt nachzuweisende Blutdruck- und Temperatursteigerung zunimmt. Diese Abhängigkeit vom Lebensalter war mathematisch-statistisch zu sichern, obwohl bei der Temperaturmessung jeweils erst der zweite Meßwert verwertet wurde, der evtl. schon einen Rückgang zur Norm hätte erwarten lassen können. (Auf den ersten Wert verzichtete man, weil vor allem die Temperatur von vielen Faktoren abhängig ist). Die Frage lag nahe, ob bei den seelisch

bedingten Leukocytosen auch eine Abhängigkeit vom Lebensalter festzustellen ist. Der zweite Teil unserer Arbeit befaßt sich mit dieser Fragestellung.

Zunächst wurde die nachstehende Medianbestimmung für jeweils 10 Lebensjahre vorgenommen. (Zahlen und graphische Auswertung) (Abb. 2)

Medianbestimmung für jeweils 10 Lebensjahre

11. - 20. Lebensjahr

Klassengrenzen	Anzahl	Anzahl in %	Summe der Häufigkeiten
unter 5000	7	8,75	8,75
5,0 - 5,9	12	15,00	23,75
6,0 - 6,9	22	27,50	51,25
7,0 - 7,9	10	12,50	
8,0 - 8,9	11	13,75	
9,0 - 9,9	9	11,25	
10,0 - 10,9	5	6,25	
11 u. darüber	4	5,00	
	80	= 100 %	

$$\frac{26,25}{27,50} = \frac{x}{10} \qquad x = 9,5$$

Median = 6,95

21. - 30. Lebensjahr

Klassen-grenzen	Anzahl	Anzahl in %	Summe der Häufigkeiten
unter 5000	18	15,25	15,25
5,0 - 5,9	18	15,25	30,50
6,0 - 6,9	29	24,58	55,08
7,0 - 7,9	18	15,25	
8,0 - 8,9	15	12,70	
9,0 - 9,9	7	5,93	
10,0 -10,9	6	5,08	
11,0 u.darüber	7	5,93	
	118	= 100 %	

$$\frac{19,5}{24,58} = \frac{x}{10} \qquad x = 7,9$$

Median = 6,79

31. - 40. Lebensjahr

Klassen-grenzen	Anzahl	Anzahl in %	Summe der Häufigkeiten
unter 5000	17	15,45	15,45
5,0 - 5,9	19	17,27	32,72
6,0 - 6,9	23	20,91	53,63
7,0 - 7,9	17	15,45	
8,0 - 8,9	18	16,36	
9,0 - 9,9	6	5,46	
10,0 -10,9	4	3,64	
11,0 u.darüber	6	5,46	
	110	= 100 %	

$$\frac{17,28}{20,91} = \frac{x}{10} \qquad x = 8,2$$

Median = 6,82

41. - 50. Lebensjahr

Klassen-grenzen	Anzahl	Anzahl in %	Summe der Häufigkeiten
unter 5000	5	4,63	4,63
5,0 - 5,9	20	18,52	23,15
6,0 - 6,9	22	20,36	43,51
7,0 - 7,9	25	23,15	66,66
8,0 - 8,9	17	15,74	
9,0 - 9,9	9	8,33	
10,0 -10,9	5		
11,0 u.darüber	5		
	108 =	100 %	

$$\frac{6,49}{23,15} = \frac{x}{10} \; ; \; x = 2,8$$

Median = 7,28

41. - 50. Lebensjahr

Klassen-grenzen	Anzahl	Anzahl in %	Summe der Häufigkeiten
unter 5000	5	5,14	5,14
5,0 - 5,9	21	21,65	26,79
6,0 - 6,9	21	21,65	48,44
7,0 - 7,9	21	21,65	70,09
8,0 - 8,9	10	10,39	
9,0 - 9,9	8	8,25	
10,0 -10,9	5	5,14	
11,0 u.darüber	6	6,19	
	97 =	100,06 %	

$$\frac{1,56}{21,65} = \frac{x}{10} \qquad x = 0,72$$

Median = 7,072

61. - 70. Lebensjahr

Klassen-grenzen	Anzahl	Anzahl in %	Anzahl der Häufigkeiten
unter 5000	2	6,89	6,89
5,0 - 5,9	6	20,69	27,58
6,0 - 6,9	4	13,79	41,37
7,0 - 7,9	6	20,69	62,06
8,0 - 8,9	6	20,69	
9,0 - 9,9	2	6,89	
10,0 -10,9	1	3,43	
11,0 u.darüber	2	6,89	
	29 =	99,96 %	

$\frac{8,63}{20,69} = \frac{x}{10}$ $x = 417$

Median = 7,42

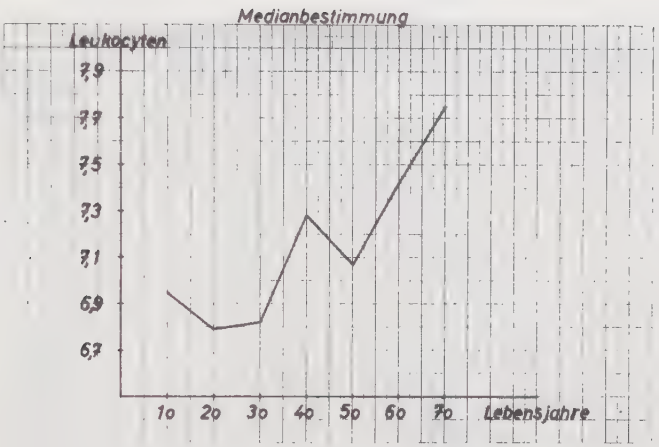
71. - 80. Lebensjahr

Klassen-grenzen	Anzahl	Anzahl in %	Anzahl der Häufigkeiten
unter 5000	1	4,76	4,76
5,0 - 5,9	2	9,52	14,28
6,0 - 6,9	6	28,57	42,85
7,0 - 7,9	2	9,52	52,37
8,0 - 8,9	4	19,05	
9,0 - 9,9	1	4,76	
10,0 -10,9	2	9,52	
11,0 u.darüber	3	14,29	
	21 =	99,99 %	

$\frac{7,15}{9,52} = \frac{x}{10}$ $x = 75$

Median = 7,75

Abb. 2



Die Kurve läßt deutlich eine Steigerung der Leukocytenwerte mit dem Lebensalter erkennen. Mathematisch-statistisch ist aber eine Medianbestimmung nicht stichhaltig genug, um allgemeingültige Schlüsse zuzulassen, nicht einmal, wenn sie für jedes Lebensalter durchgeführt würde.
Um statistisch beweisende Ergebnisse zu erzielen, haben wir das arithmetische Mittel der Leukocytenzahl für jedes Lebensalter, wie aus nachfolgenden Zahlenwerten und der graphischen Darstellung ersichtlich, bestimmt. (Abb. 3)

Arithmetisches Mittel der Leukocytenzahl für jedes Lebensalter

Lebensjahr	Leukocytenzahl	Lebensjahr	Leukocytenzahl
9	8 600	40	7 480
10	6 000	41	7 857
11	--	42	7 250
12	--	43	7 269
13	--	44	7 867
14	8650	45	7 014
15	5 533	46	8 522
16	8 475	47	7 438
17	7 146	48	7 292
18	6 909	49	7 257
19	7 106	50	6 791
20	6 721	51	7 200
21	6 706	52	6 642
22	7 065	53	7 571
23	6 660	54	7 013
24	5 742	55	7 413
25	9 044	56	6 682
26	6 913	57	7 478
27	6 646	58	6 820
28	7 356	59	8 230
29	7 450	60	6 988
30	8 070	61	9 150
31	7 008	62	6 667
32	6 700	63	6 400
33	6 815	64	----
34	7 380	65	8 620
35	6 412	66	7 440
36	8 507	67	6 600
37	6 367	68	5 550
38	6 312	69	6 133
39	6 380	70	6 500

Lebensjahr	Leukocytenzahl
71	6 800
72	7 100
73	5 200
74	9 433
75	6 000
76	10 950
77	9 300
78	7 000
79	---
80	6 500
81	---
82	6 600
83	8 900
84	---
85	---

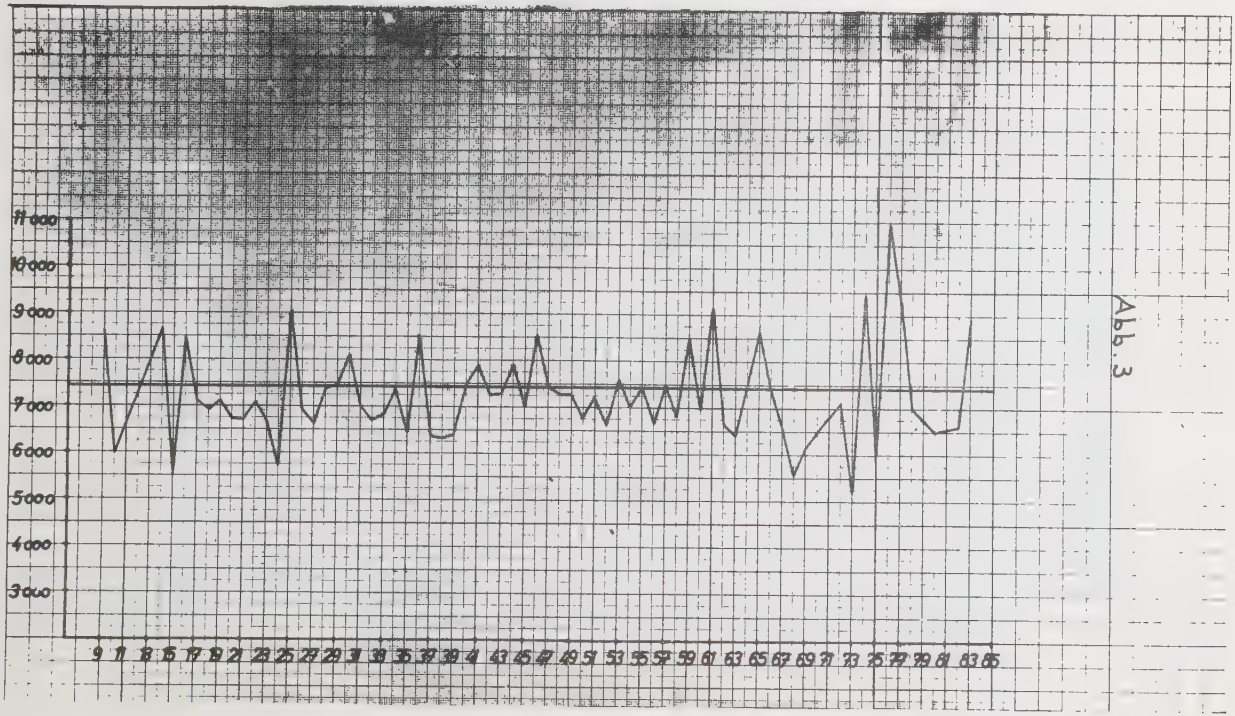


Abb. 3

Es ist keine direkte Abhängigkeit der Leukocytenzahl vom Lebensalter aus der Kurve abzulesen. -

Zur weiteren Klärung wurde der Korrelationskoeffizeint und die Regressionsgerade nach B. L. van der WAERDEN (14) ermittelt. Die Berechnung des Korrelationskoeffizienten und der Regressionsgeraden ergibt folgende Werte:

Berechnung des Korrelationskoeffizienten und der Regressionsgerade

Für jedes Alter Meßwerte normalverteilt (mit gleicher Streuung). Die Mittelwerte dieser Normalwerte liegen auf einer Geraden (Regressionsgerade ist "Schätzung" dieser Geraden auf Grund der Stichprobe.

	$\sum x_i^2$	$\sum \frac{y_i}{100}^2$	$\sum x_i \cdot \frac{y_i}{100}$	$\sum \left(x_i + \frac{y_i}{100}\right)^2$	Anzahl der Fälle	$\sum_{i=1}^{n} x_i$	$\sum_{i=1}^{n} y_i$
I	63 731	184 517	98 824	445 896	32	1 323	236 500
II	45 911	196 579	82 436	407 362	32	1 103	237 300
III	65 282	201 440	103 125	472 972	32	1 370	244 000
IV	60 224	192 922	94 861	442 868	32	1 204	237 600
V	41 668	213 589	80 723	416 703	31	1 038	246 300
VI	55 091	186 120	90 944	423 099	32	1 259	233 200
VII	53 341	230 119	100 437	484 334	32	1 223	260 300
VIII	69 502	163 841	96 472	426 287	32	1 386	220 500
IX	58 916	157 565	84 617	385 715	32	1 260	215 700
X	67 343	154 794	95 252	412 641	31	1 313	213 000
XI	58 611	194 859	97 249	447 968	32	1 291	241 700
XII	51 131	195 642	88 797	424 367	32	1 199	236 800
XIII	57 612	204 050	93 904	449 470	32	1 246	239 800
XIV	45 474	192 853	82 377	403 081	32	1 102	240 100
XV	40 843	181 850	77 492	377 677	32	1 057	233 400
XVI	56 871	210 624	102 125	471 745	32	1 277	253 800
XVII	69 392	198 570	104 611	477 184	31	1 372	239 400
XVIII	53 379	168 110	86 564	394 617	32	1 209	226 600
XIX	59 471	181 913	93 319	428 022	32	1 277	233 500
XX	24 273	79 986	41 642	187 543	15	585	106 800
	1 098 066	3 689 943	1795 771	8379 551	620	24 094	4596 300

$x_i^2 = 1\ 098\ 066$

$y_i^2 = 36\ 899\ 430\ 000$

$x_i y_i = 179\ 577\ 100$

$n = 620$

$\sum_{i=1}^{n} x_i = 24\,094$

$\sum_{i=1}^{n} y_i = 4596\,300$

Mittelwerte (insgesamt):

$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^{n} x_i = 38,861\,290$

$\bar{y} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^{n} y_i = 7\,413,387\,097$

$\sum_{i=1}^{n} x_i^2 = 1\,098\,066$

$\sum_{i=1}^{n} y_i^2 = 36\,899\,430\,000$

$\sum_{i=1}^{n} x_i y_i = 179\,577\,100$

$\sum_{i=1}^{n} (x_i - \bar{x})^2 = \sum_{i-1}^{n} x_i 2 - n\bar{x}^2 = 161\,742$

$\sum_{i=1}^{n} (y_i - \bar{y})^2 = \sum_{i=1}^{n} y_i^2 - n\bar{y}^2 = 2\,825\,279\,000$

$\sum_{i=1}^{n} (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y}) = \sum_{i=1}^{n} x_i y_i - n\bar{x}\bar{y} = 958\,951$

$(\sum (x_i - \bar{x})^2 (\sum (y_i - \bar{y})^2) = 456\,966\,276\,000\,000$

$\sqrt{(\sum (x_i - \bar{x})^2 (\sum (y_i - \bar{y})^2)} = 21\,376\,770$

Korrelationskoeffizient:

$$r = \frac{\sum (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{(\sum (x_i - \bar{x})^2 (\sum (y_i - \bar{y})^2)}} = 0,045$$

Regressionsgerade: $y = \bar{y} + c\,(x - \bar{x})$

$$c = \sum \frac{(x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{(x_i - \bar{x})^2} = 5,929$$

$$y = 7\,413,387 + 5,929\,(x - 38,861)$$

Der Korrelationskoeffizient ist nicht signifikant von 0 verschieden, nicht einmal mit Sicherheitswahrscheinlichkeit von 95 % . Auch die Regressionsgerade zeigt keine signifikante Steigung.
Die vorangegangenen Untersuchungen sind für Männer und Frauen zusammen vorgenommen worden. Um zu entscheiden, ob die ausbleibende Signifikanz evtl. hierdurch bedingt ist, sind für die nächsten Fragestellungen Männer und Frauen getrennt worden. Da außerdem die Jugendlichen unter 25 Jahren für die weiteren Untersuchungen ohne Bedeutung sind und - wie die Medianbestimmung deutlich zeigt - eine gewaltige Leukocytenstreuung aufweisen, sind sie von den weiteren Berechnungen ausgeschlossen worden.
Das Aufhören der geschlechtlichen Funktionen bedeutet vor allem in dem Leben einer Frau eine Zäsur. Da eine tiefgreifende hormonelle Umstellung eintritt, kann man mit ziemlicher Sicherheit vermuten, daß das vom hormonellen Geschehen abhängige Vegetativum hierdurch beeinflußt wird und auch das weiße Blutbild von dieser hormonellen Umstellung in irgendeiner Weise betroffen wird. Für die Frage, ob ein mathematisch-signifikanter Unterschied der Leukocytenzahl vor und nach der hormonellen Umstellung um das 45. Lebensjahr besteht, stellt der zweiseitige WILCOXON-Test, bei dem die symptomatischen Eigenschaften des Testes benutzt werden und jeder junge mit jedem alten Menschen verglichen wird, die besten Untersuchungsmethoden dar.
Von einer "Inversion" (nach WILCOXON) wird nachfolgend gesprochen, wenn der junge Mensch weniger Leukocyten hat als der alte.

Das Ergebnis unserer nach diesen Testverfahren durchgeführten Untersuchungen ist folgendes: (Abb. 4 +5)

Tabelle zur Bestimmung der Inversion

Männer:

1,5	1 · 0,5	0,5			
13	1 · 11	11	198	1 · 104	104
19,5	3 · 15,5	46,5	202	1 · 107	107
26	4 · 18,5	74,0	204	1 · 108	108
33	4 · 21,5	86,0	206	1 · 109	109
43	7 · 26	182	210	4 · 110,5	442,0
49,5	1 · 28,5	28,5	215,5	3 · 112,5	337,5
52	2 · 29,5	59,0	222	4 · 115,5	462,0
54	1 · 30	30,0	227	2 · 117,5	235,0
59,4	4 · 33	132	230,5	2 · 119	238
69	4 · 38,5	154,0	235	1 · 122	122
75	2 · 41,5	83,0	236	1 · 122	122
79,5	3 · 43,5	130,5	237	1 · 122	122
89,5	4 · 50	200	238,5	1 · 122,5	122,5
96,5	1 · 54,5	54,5	240	1 · 123	123
101,5	1 · 58,5	58,5	241	1 · 123	123
109,5	6 · 63	378	242	1 · 123	123
119,5	68	272	243	1 · 123	123
123	69	69	244	1 · 123	123
124	69	69	245,5	1 · 123,5	123,5
127,5	2 · 71	142	248	1 · 125	125
136,5	6 · 76	456	249	1 · 125	125
144,5	2 · 80	160	251	1 · 126	126
149	1 · 83	83			
152	1 · 85	85			
158	5 · 88	440			
167,5	7 · 91,5	640,5			
174,5	3 · 93,5	280,5			
182	4 · 97,5	390,0			
190	5 · 101	505			
194	1 · 102	102			
196	1 · 103	103			

Summe : 9250,5

Anzahl der alten Männer 125 (m)
Anzahl der jungen Männer 130 (n)
Anzahl der Inversionen 9 250,5 (u)

$m \cdot n = 16\,250$
$1/2\ m \cdot n = 8\,125$
$u + 1/2 = 9\,251$
$z_1 = u + 1/2 - 1/2\ m \cdot n = 1\,126$
$m + n = 255$
$(m + n)^2 = 65\,025$
$a = (m + n)^3 = 16\,581\,375$
$b = 1^3 \cdot g_1 + 2^3 \cdot g_2 + 3^3 \cdot g_3 + \ldots 14^3 \cdot g_{14} = 15\,093$
$a - b = 16\,566\,282$
$z = m \cdot n\ (a - b) = 269\,202\,000\,000$
$(m + n) \cdot (m + n - 1) = 64\,770$
$N = 12 \cdot (m + n) \cdot (m + n - 1) = 777\,240$

$\frac{Z}{N} = 346\,356$

$\sqrt{\frac{Z}{N}} = 588{,}25$

$\sqrt{\frac{Z_1}{N}} = 1{,}913$

Da die Wahrscheinlichkeit dafür, daß die Anzahl der Inversionen (9 250,5) um 1 126 oder mehr vom Erwartungswert (8 124,5) abweicht, immerhin 5,58 % ausmacht, läßt sich der beobachtete Effekt (junge Männer weniger Leukocyten als alte) statistisch nicht sichern. Es sei aber bemerkt, daß man bei einer Wahrscheinlichkeit von weniger als 5 % immerhin schon den Effekt als schwach signifikant bezeichnen kann.

Die graphische Darstellung dieser Zahlenwerte ergibt folgendes Bild:

Abb. 4

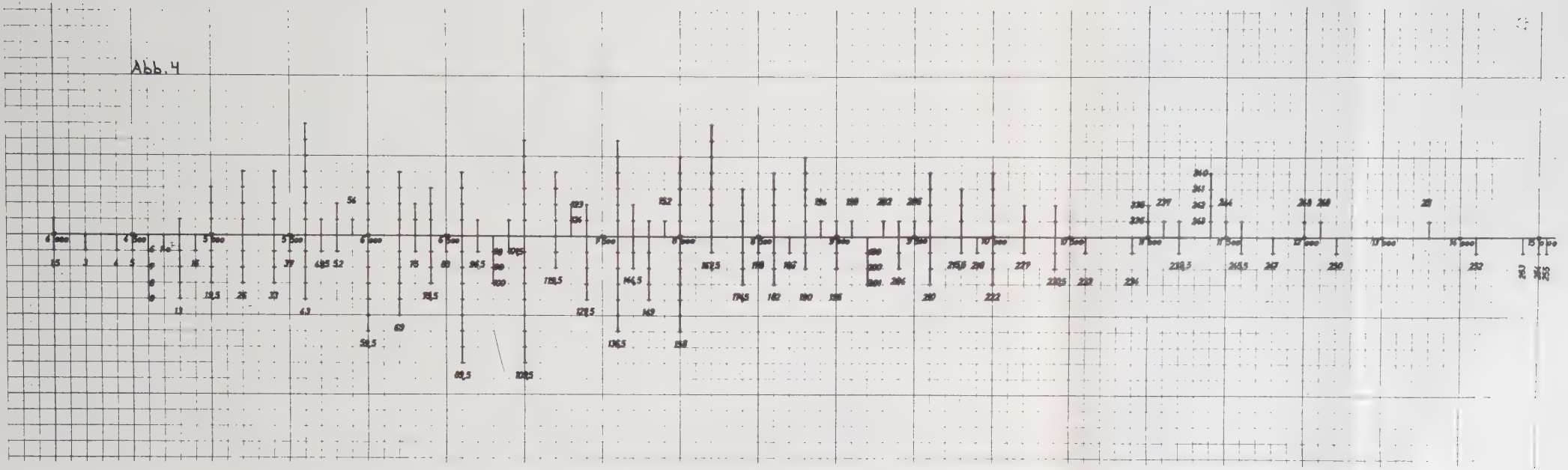


Tabelle zur Berechnung der Inversionen

Frauen:

3,5	2 . 2	4
7,5	1 . 4,5	4,5
12	1 . 8	8
16,5	1 . 11,5	11,5
21	2 . 14,5	29,0
28	4 . 18,5	74,0
36	2 . 23,5	47,0
43,5	3 . 28,5	85,5
48	1 . 31	31
49,5	1 . 31,5	31,5
55	5 . 34	170
65	6 . 38,5	231,0
70	1 . 40	40
73,5	5 . 40,5	202,5
81	2 . 44,5	89,0
91,5	5 . 51,5	257,5
104	11 . 56	616
115	3 . 60	180
129,5	6 . 70	420
134	1 . 71	71
138	4 . 72,5	290,0
143	1 . 75	75
149,5	3 . 79,5	238,5
159,5	5 . 85,5	427,5
164,5	1 . 87,5	87,5
166	1 . 88	88
169,5	3 . 89,5	268,5
177,5	1 . 95,5	95,5
183	2 . 99,5	199,0
188	3 .102	306
194	1 .106	106
196	1 . 107	107
200,5	1 . 110,5	110,5
205	1 . 114	114
206,5	1 . 114,5	114,5
208,5	1 . 115,5	115,5
212,5	1 . 118,5	118,5
215	1 . 120	120

Summe = 5584,5

Anzahl der alten Frauen 120 (m)
Anzahl der jungen Frauen 95 (n)
Anzahl der Inversionen 5 594,5 (u)

$m \cdot n = 11\,400$
$1/2\ m \cdot n = 5\,700$
$u + 1/2 = 5\,585$
$u + 1/2 - 1/2\ m \cdot n = -115$
$m + n = 215$
$(m + n)^2 = 46\,225$
$a = (m + n)^3 = 9\,938\,375$
$b = 1^3 \cdot g_1 + 2^3 \cdot g_2 + \ldots = 12\,131$
$a - b = 9\,926\,244$
$Z = m \cdot n\ (a - b) = 113\,159\,000$
$(m + n) \cdot (m + n - 1) = 46\,010$
$N = 12\ (m + n) \cdot (m + n - 1) = 552\,120$

$\frac{Z}{N} = 204\,954$

$\sqrt{\frac{Z}{N}} = 452{,}72$

$\sqrt{\frac{Z_1}{N}} = -0{,}254$

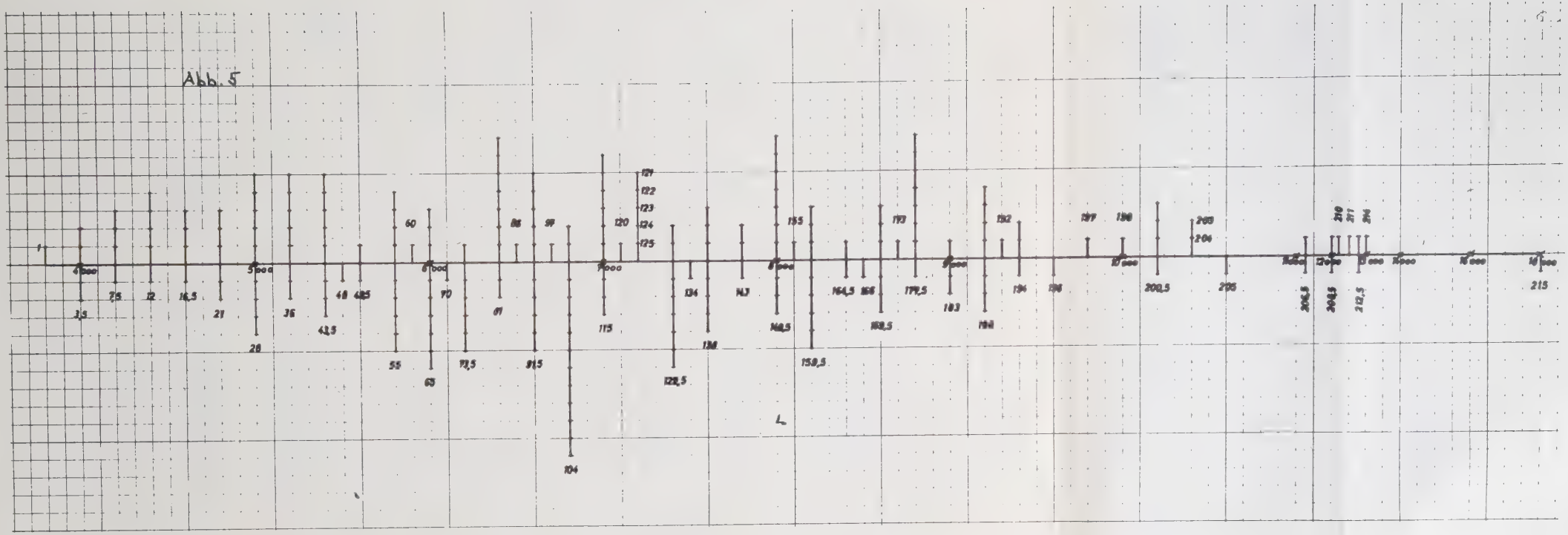


Abb. 5
1
4000
3,5
7,5
12
16,5
21
5000
28
36
43,5
48
48,5
55
60
6000
65
70
73,5
81
86
91,5
99
104
7000
115
120
121
122
123
124
125
128,5
134
138
143
8000
148,5
155
159,5
164,5
168
168,5
173
179,5
9000
183
188
192
194
196
197
198
200,5
203
204
205
206,5
208,5
210
211
212,5
214
215

Der Effekt (junge Frauen mehr als alte) ist nur sehr schwach ausgeprägt und statistisch nicht gesichert.
Nach diesen Ergebnissen sind die durch den Krankenhausbesuch bedingten Leukocytosen in keiner Weise vom Lebensalter abhängig, jedenfalls ist eine mathematisch-statistische Signifikanz nicht vorhanden.

Um weitere Untersuchungsmöglichkeiten auszuschöpfen, ist für Frauen und Männer die Frage untersucht worden, ob Menschen über 45 Lebensjahren häufiger signifikant den Leukocytenmittelwert 7 000 überschreiten als junge.
Wir konnten uns nicht entschließen, 5 500 als Leukocytenmittelwert einzusetzen, da dieser Wert, wie oben erwähnt, durch schlechte Ernährungsbedingungen in der Ostzone zustande gekommen sein kann und vielleicht deshalb nicht auf ganz Deutschland übertragen werden darf. Es besteht somit die Gefahr, daß die folgenden Ergebnisse dadurch verzerrt sind. Es war uns aber nicht möglich, dies auszuschließen, da in Westdeutschland keine mathematisch-statistischen Berechnungen des Leukocytenmittelwertes ausfindig zu machen waren.

Männer	unter 45	über 45	Summen
Leukocytenzahl unter 7 000	x_{11}	x_{12}	$x_{11} + x_{12}$
Leukocytenzahl über 7 000	x_{21}	x_{22}	$x_{21} + x_{22}$
Summen	$x_{11} + x_{21}$	$x_{12} + x_{22}$	$N = x_{11}+x_{12}+x_{21}+x_{22}$

$$\chi^2 = \frac{(x_{11} \cdot x_{22} - x_{12} \cdot x_{21})^2 \cdot N}{(x_{11} + x_{12}) \cdot (x_{21} + x_{22}) \cdot (x_{11} + x_{21}) \cdot (x_{12} + x_{22})}$$

Anzahl der Freiheitsgrade = 1

Wenn χ^2 größer als 3,48, kleiner als 6,63 ist, ist mit 95 % gesichert, daß Männer bzw. Frauen über 45 Jahren häufiger den heute geltenden Leukocytenmittelwert 7 000 überschreiten als Männer und Frauen unter 45 Jahren.

Wenn χ^2 größer als 6,63 aber kleiner als 10,8 ist, ist es mit 99 % gesichert, aber nicht mit 99,9 % .
Wenn χ^2 größer als 10,8 ist, ist es mit mehr als 99,9 % gesichert.

Männer	unter 45	über 45	Summen
unter 7 000	59	43	102
über 7 000	71	82	153
Summen	130	125	255

$x_{11} = 59$

$x_{12} = 43$

$x_{21} = 71$

$$\chi^2 = \frac{1785^2 \cdot 255}{253\ 587\ 500}$$

$$\chi^2 = \frac{3\ 186\ 225 \cdot 255}{253\ 587\ 500}$$

$$\chi^2 = \frac{812\ 487\ 375}{253\ 587\ 500} = \text{etwa } 3$$

Der Effekt ist nicht einmal mit 95 % gesichert.

Frauen	unter 45	über 45	Summen
unter 7 000	57	53	110
über 7 000	63	42	105
Summen	120	95	215

$x_{11} = 57$

$x_{12} = 53$

$x_{21} = 63$

$x_{22} = 42$

$$\chi^2 = \frac{893\,025 \cdot 215}{131\,670\,000}$$

$$\chi^2 = \frac{192\,000\,375}{131\,670\,000} = \text{etwa } 1{,}4$$

Bei Frauen ist der Effekt noch weniger ausgeprägt und erst recht nicht mit 95 % mathematisch-statistisch gesichert.

In keiner meiner statistischen Untersuchungen ist eine Signifikanz aufgetreten, die allein allgemeingültige Schlüsse zulassen würde. Die naheliegende Vermutung, daß die Leukocytenzahl, die sehr eng mit dem vegetativ hormonalen Geschehen gekoppelt ist, ähnlich wie die durch den Krankenhausbesuch bedingte Blutdruck- und Temperatursteigerung eine Altersabhängigkeit zeigt, hat sich mathematisch-statistisch nicht bestätigen lassen; aber auch das Gegenteil, also eine Altersunabhängigkeit, ist mit unseren Ergebnissen nicht bewiesen. Die mathematische Statistik läßt eine Signifikanz nur zu, wenn ein Effekt sehr stark ausgeprägt ist. In der Medizin spielen aber derart viele Imponderabilien mit, daß man oft zufrieden sein muß, wenn gewisse Gesetzmäßigkeiten gefunden werden. Der Mensch ist eine kaum meßbare Größe. Eine festgestellte Signifikanz wäre ein aufsehenerregendes Ereignis gewesen.

Zusammenfassung:

I. Für 620 poliklinische Patienten, die organisch keinen ersichtlichen Grund zur Leukocytose aufweisen, beträgt der Gesamtleukocytenmittelwert 7 413 pro cmm .

II. Dieser Mittelwert ist höher und hat eine stärkere Streuung als der in der Literatur (WACHHOLDER) angegebene. Auf das unterschiedliche Beobachtungsgut wird ausführlich eingegangen.

III. Eine Abhängigkeit der nicht organisch bedingten Leukocytenzahl vom Lebensalter ist statistisch angedeutet, aber nicht gesichert.

IV. Die Leukocyten verhalten sich also anders als Blutdruck und Temperatur, die statistisch signifikant altersabhängig um so stärker erhöht sind, je älter die Patienten sind.

Literaturverzeichnis

1. GARRAY, W.E., and V. BUTLER: Physiological Leukocytosis, Amer. J. Physiol. 90, 355 (1929)

2. Zit. nach 3.

3. BRYAN, CHASTAIN and W.E. GARREY: The Leukocyte Count of young male Adults observed after a period of rest and during mild activity in the early morning Amer. J. Physiol. 113, 430 (1935)

4. WACHHOLDER, K. und A. BECKMANN: Die derzeitigen Normalwerte unseres weißen Blutbildes. Folia hämatologica 69, 214 (1950)

5. HEILMEYER in: Handbuch der inneren Medizin II (509 - 516) Springer 1951

6. LÄMPE und SAUPE: a) Das Blutbild beim Gesunden während des Krieges
   Münch. Med. Wschr. 13, 380 (1919)
   b) Das gegenwärtige Blutbild beim Gesunden
   Münch. Med. Wschr. 51, 1468 (1920)

7. SPIETHOFF: Besteht noch die Kriegslymphocytose? (zugleich ein Beitrag zu dem jetzigen Blutbild)
   Münch. Med. Wschr. 44, 1532 (1922)

8. KLIENEBERGER: Die lymphocytäre Umstellung des normalen Blutbildes (zugleich kritische Glossen zur Methodik der Blutmorphologie)
   Münch. Med. Wschr. 64, 757 (1917)

9. von BOROS, Josef: Klinische Hämatologie, Enke 1944

10. DIEKE: Das weiße Blutbild von Berlin I.-D. Berlin 1941

11. WACHHOLDER, K., A. BECKMANN und H. WALTER: Änderungen des weißen Blutbildes nach Nahrungsaufnahme.
    Pflüger's Archiv 251, 459-484 (1949)

12. GRABNER, G. in BRAUNSTEINER: Physiologie und Physiopathologie der weißen Blutzellen, Wien 1957

13. WACHHOLDER, K. und E. KUHNKE: Das normale weiße Blutbild und seine Veränderung unter dem Einfluß langdauernden Druckes und akuter Aufregung. Klinische Wochenschrift, 33, 571 (1955)

14. v. d. WAERDEN: Mathematische Statistik 87, Springer 1957

15. HEMELRYK, J. und Ph. v. ELTEREN: Cursus Toegepaste Statistiek Hoofdstuk 8 . De Tests van Wilcoxon. Mathematisch Centrum, Amsterdam 1954, Rapport S. 120

Herrn Professor Dr. W. Menzel bin ich für die Überlassung des Themas und für die Unterstützung bei meinen Untersuchungen zu Dank verpflichtet.
Gleichfalls möchte ich Herrn Privatdozent Dr. Uhlmann vom Institut für Versicherungsmathematik der Universität Hamburg für die Anleitung zu den statistischen Berechnungen und deren Kontrolle meinen besonderen Dank ausdrücken.
Für die Erlaubnis zur Einsichtnahme in das Patientengut der Medizinischen Poliklinik der Universität Hamburg danke ich Herrn Prof. Dr. Jores.

L e b e n s l a u f

Als Sohn des Amtsgerichtsrats Eckart Luhmann und seiner Ehefrau Erna Luhmann, geborene Kleineidam wurde ich am 16. 10. 1936 in Stettin als zweites von insgesamt fünf Kindern geboren.

Nach einer vierjährigen Volksschulzeit besuchte ich nach der Flucht im Jahre 1945 das altsprachliche Gymnasium "Katharineum" in Lübeck, wo ich 1956 die Reifeprüfung ablegte.
Vom Sommersemester 1956 bis zum Wintersemester 1960/61 studierte ich an den Universitäten München, Kiel und Hamburg Zahnheilkunde und erhielt nach bestandenem Staatsexamen an der Universität Hamburg am 15. 5. 1961 meine Approbation als Zahnarzt.
Seit dem 1. Juli 1961 bin ich als Zahnarzt an der Kieferklinik der Universität Hamburg beschäftigt.